

• 论著-临床研究 •

治疗相关性急性淋巴细胞白血病与新发急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后疗效比较*

唐菲菲¹ 黄晓军¹ 张晓辉¹ 陈育红¹ 韩伟¹ 王景枝¹ 莫晓冬¹ 陈欢¹ 王峰蓉¹ 许兰平¹

[摘要] 目的:回顾性分析成人治疗相关性急性淋巴细胞白血病(t-ALL)与新发急性淋巴细胞白血病(de novo ALL)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后疗效。方法:分析2006-01-2015-12在北京大学血液病研究所行allo-HSCT的所有成人t-ALL共6例,用巢式病例对照研究的方法选出对照组de novo ALL共30例,比较2组患者接受allo-HSCT后造血植入、移植物抗宿主病、复发及生存情况。结果:t-ALL组与de novo ALL组的3年总体生存率和无白血病生存率分别是63% vs. 70%($P=0.26$)和62% vs. 69%($P=0.36$)。t-ALL组无一例复发,de novo ALL组有2例(6.7%)复发。t-ALL组与de novo ALL组的3年累积非复发死亡率分别是33% vs. 23%($P=0.23$)。结论:本研究结果提示t-ALL移植后疗效接近de novo ALL。尽管t-ALL常规化疗疗效差,但移植能显著改善t-ALL的预后。

[关键词] 白血病,淋巴细胞,急性;治疗相关性;异基因造血干细胞移植

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.005

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with treatment-related acute lymphoblastic leukemia compared with de novo acute lymphoblastic leukemia

TANG Feifei HUANG Xiaojun ZHANG Xiaohui CHEN Yuhong HAN Wei
WANG Jingzhi MO Xiaodong CHEN Huan WANG Fengrong XU Lanping

(Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: XU Lanping, E-mail: lpxu_0415@sina.com

Abstract Objective: To retrospectively analyze the outcomes in adult patients with treatment-related acute lymphoblastic leukemia (t-ALL) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and that compared with de novo acute lymphoblastic leukemia (de novo ALL). **Method:** Six adult patients with t-ALL received allo-HSCT at the Peking University Institute of Hematology between January 1, 2006 and December 31, 2015. Thirty patients with de novo ALL were selected using the case-pair method. The engraftment, graft versus host disease, relapse and survival of patients receiving allo-HSCT were compared between the two groups. **Result:** The 3-year overall survival and leukemia-free survival for t-ALL versus de novo ALL patients were 63% vs. 70% ($P=0.26$) and 62% vs. 69% ($P=0.36$), respectively. None of the t-ALL patients experienced leukemia relapse, while 2 cases (6.7%) in the de novo ALL group experienced leukemia relapse. The 3-year cumulative non-relapse mortality rates for t-ALL versus de novo ALL patients were 33% vs. 23% ($P=0.23$). **Conclusion:** It suggests that the prognosis of t-ALL is comparable to that of de novo ALL after transplantation. Although t-ALL shows poorer prognosis than de novo ALL after conventional therapies, allo-HSCT can markedly improve the prognosis of t-ALL.

Key words acute lymphoblastic leukemia; therapy-related; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

治疗相关性急性白血病是恶性或非恶性疾病经过放/化疗后出现的最严重的晚期并发症,而且

治疗效果较新发急性白血病差^[1-3]。治疗相关性急性淋巴细胞白血病(t-ALL)发病率很低,占有ALL患者的1.2%~2.5%^[3-4],占有治疗相关性急性白血病的10%~12%^[4-5]。因此,关于治疗相关性急性髓性白血病的报道较多,而对t-ALL的关注较少^[1]。t-ALL患者诱导缓解率低、复发率高、预后差,生存期仅8个月左右^[2,4-5]。目前异基

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81370666);北京市卫生科技成果和适宜技术推广项目(No: TG-2015-003)

¹ 北京大学人民医院血液科、北京大学血液病研究所(北京,100044)

通信作者:许兰平, E-mail: lpxu_0415@sina.com

因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 仍是治愈 t-ALL 的唯一希望^[6]。现有的关于移植治疗 t-ALL 的疗效均与化疗包含在一起, 尚未见到单独关于 allo-HSCT 治疗 t-ALL 的报道^[6-8], 更未见与新发 ALL (de novo ALL) 移植后疗效比较的报道。目前国内关于 t-ALL 的报道多为个案报道, 且未行移植^[9]。现对本单位近 10 年接受移植的 6 例 t-ALL 患者进行回顾性分析, 并与 de novo ALL 移植后疗效进行比较。

1 资料与方法

1.1 资料

我们分析了从 2006-01—2015-12 在北京大学血液病研究所移植的所有成人 t-ALL 患者, 最终发现只有 6 例 t-ALL 患者接受了 allo-HSCT 并且移植时均处于第 1 次完全缓解期 (CR1)。对于每例 t-ALL 患者, 用巢式病例对照研究的方法从 de novo ALL CR1 中选出对照组, 这种配对方法在分析过程中对时间的复杂影响因素提出了严格条件。我们对符合以下条件的患者按照 1:5 的配对方法随机选出对照组: ①性别; ②年龄 (± 5 岁); ③移植时间 (± 2 年)。最终选出 30 例 de novo ALL 作为对照组。所有 t-ALL 患者既往有实体肿瘤或血液恶性肿瘤而接受过化疗、放疗或两者联合; 且均经临床、细胞形态学、流式细胞学、分子学及细胞遗传学检查确诊, 诊断参照中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识的标准^[10]。移植前评分参考 Pretransplantation Assessment of Mortality (PAM) 标准^[11]。PAM 积分整合了移植前 8 个客观的临床参数: 患者年龄、性别、疾病危险度、预处理方案、第 1 秒用力呼气量、一氧化碳弥散量、血清肌酐水平和血清丙氨酸转氨酶浓度。该评分系统强调了移植前的客观临床参数。t-ALL 患者在诊断时染色体符合以下其中之一即为高危组: t(4; 11), 亚二倍体, 接近三倍体, 或复杂核型 (≥ 5 条染色体异常)。其他 ALL 患者即为标危组^[12]。最终研究包含了 36 例患者。这项研究遵循赫尔辛基宣言并经北京大学人民医院伦理委员会批准。

1.2 预处理方案及移植抗宿主病预防

所有患者接受非体外去 T 细胞的清髓性预处理方案。接受同胞相合供者移植的患者采用改良的白消安 (BU)/环磷酰胺 (CY) 预处理方案, 亲属单倍体相合移植方案为改良 BU/CY+胸腺细胞球蛋白, 具体方案见文献^[13-14]。所有患者接受粒细胞集落刺激因子动员的骨髓联合外周血造血干细胞作为移植。移植抗宿主病 (GVHD) 预防: 均采用我所常规使用的环孢素+短程甲氨蝶呤+霉酚酸酯^[13-14]。急性 GVHD 和慢性 GVHD 参考文献^[15-16]。

1.3 植活检测

粒细胞植活是指患者连续 3 d 中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 。血小板植活是指连续 7 d 不输注血小板, $PLT > 20 \times 10^9/L$ 。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 软件分析数据, 使用 R 软件进行竞争风险分析。随访截止至 2016 年 5 月 31 日。比较 t-ALL 和 de novo ALL 患者的统计学和临床特征, 用 χ^2 和 Fisher's 检验比较两分法变量, 用 Mann-Whitney U 检验比较持续变量。采用 Cox 回归多因素分析总体生存率 (OS) 和无白血病生存率 (LFS)。竞争风险计算累积复发率和非复发死亡 (NRM)。对于 NRM, 复发是竞争事件; 对于复发, NRM 是竞争事件。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有 P 值经双侧假设检验得出。

2 结果

2.1 2 组临床特征比较

共有 36 例患者入组: 6 例为 t-ALL, 30 例为 de novo ALL; 男、女各 18 例; 中位年龄 37 (17~56) 岁。30 例 de novo ALL 中, 27 例 (90%) 有染色体分析, 其中 9 例 (33%) 为高危染色体核型。6 例 t-ALL 均有染色体分析结果: 3 例 (50%) 为复杂核型, 3 例为标危核型。t-ALL 患者高危染色体核型发生率高于 de novo ALL ($P = 0.04$)。2 组 PAM 积分 (Category 2、3、4) 差异无统计学意义 ($P = 0.66$)。2 组患者行 allo-HSCT 时原发病均处于缓解状态。详见表 1。

6 例 t-ALL 患者中男、女各 3 例, 中位年龄 38 (23~56) 岁, 既往均患有恶性肿瘤: 1 例睾丸混合性生殖细胞肿瘤, 1 例结肠癌, 2 例乳腺癌, 2 例急性早幼粒细胞白血病 (APL); t-ALL 与原发疾病间隔中位时间 19 (12~108) 个月。既往均接受过化疗, 其中 2 例同时接受了外科手术, 1 例同时接受了外科手术和放疗。2 例原发病是 APL 的患者, 其中 1 例经维 A 酸及砷剂诱导达 CR 后巩固 3 次化疗进入维持治疗, 治疗结束后 6 年出现 t-ALL; 另 1 例经维 A 酸及化疗达 CR 后巩固 2 次化疗进入维持治疗, 停化疗后近 2 年出现 t-ALL。6 例 t-ALL 患者均为 B 细胞型, 核型分别为: 46, XY [20]; 46, XX [20]; 46, XX, t(4; 11)(q21; q23) [12]/46, XX [8]; 45, X, -Y, t(15; 22)(p13; q13) [17]; 46, XX, t(13; 14), der(21), add(21)p11del(21)(q22) [13]/46, XX [2]; 47, XY, +X, t(8; 14)(q11; q32), del(11), del(9)(q13q32) [12]。

2.2 2 组植入和 GVHD 情况比较

所有患者均获得粒系植入。1 例 de novo ALL 患者在移植后 100 天因 NRM 死亡时血小板未植活, 其余患者血小板均植活。移植后 100 天, t-ALL

表 1 2 组患者基本临床特征和移植特征比较

组别	例数	allo-HSCT 时 年龄/岁	男:女 /例	发病时 WBC	发病时 Hb	发病时 PLT	发病时骨髓 原始细胞/%	高危染色体 核型/例(%)
				/($\times 10^9$ $\cdot L^{-1}$)	/($g \cdot L^{-1}$)	/($\times 10^9$ $\cdot L^{-1}$)		
de novo ALL 组	30	37(17~56)	15:15	45(1.9~96.0)	89(58~128)	44(39~269)	74(20~95)	9(33)
t-ALL 组	6	38(23~56)	3:3	39(1.8~68.0)	79(34~120)	49(8~215)	72(27~93)	3(50)

组别	诊断到移植 时间	PAM 积分/例(%)				供者类型/例(%)	
		Category 1 (积分 9~16)	Category 2 (积分 17~23)	Category 3 (积分 24~30)	Category 4 (积分 31~43)	同胞全相合	亲缘单倍体
de novo ALL 组	5.0(3~8)	0	11(37)	16(53)	3(10)	10(33)	20(67)
t-ALL 组	5.5(3~15)	0	2(33)	3(50)	1(17)	1(17)	5(83)

和 de novo ALL 组的 II~IV 度 aGVHD 累积发生率分别为 35% vs. 45% ($P=0.36$)。6 例 t-ALL 患者和 29 例 de novo ALL 患者生存超过移植后 100 天可以评估 cGVHD。t-ALL 组和 de novo ALL 组的 cGVHD 2 年累积发生率为分别 48% vs. 60% ($P=0.34$)。

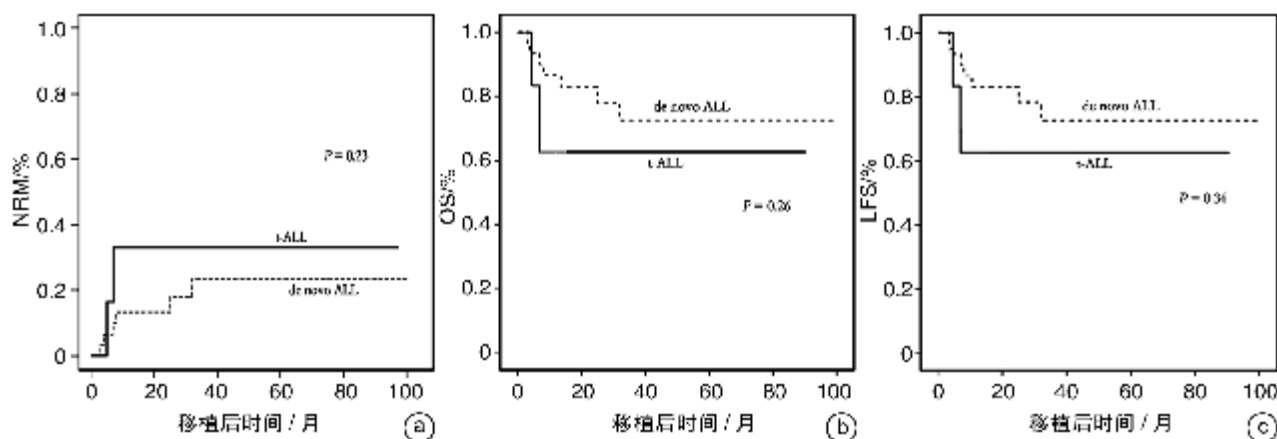
2.3 2 组复发、NRM、LFS 和 OS 比较

中位随访 40(13~100)个月, t-ALL 组无一例复发, de novo ALL 组中 2 例(6.7%)分别在移植后 5 个月和 11 个月出现复发并最终全部死于复发,复发的中位时间是移植后 8 个月。

t-ALL 组中 2 例(33%)及 de novo ALL 组中 6 例(20%)死于 NRM,中位时间为移植后 6.9(3.3~32.0)个月。t-ALL 组中 2 例患者均因肺部感染分别死于移植后 4.5 个月和 6.8 个月。de novo

ALL 组中 3 例患者因肺部感染分别死于移植后 3.3 个月、7 个月和 8 个月;1 例患者因移植后淋巴细胞增殖性疾病死于移植后 3.7 个月;1 例患者因中枢神经系统感染死于移植后 25 个月;1 例患者因格林巴利综合征死于移植后 32 个月。t-ALL 组与 de novo ALL 组的 3 年累积 NRM 分别是 33% vs. 23% ($P=0.23$,图 1a)。t-ALL 组患者的 NRM 与 de novo ALL 组患者接近。

6 例 t-ALL 组患者中 4 例存活,2 例死于 NRM,无一例复发。30 例 de novo ALL 组患者中 22 例存活,6 例死于 NRM,2 例死于复发。t-ALL 组和 de novo ALL 组的 3 年 OS 和 LFS 分别是 63% vs. 70% ($P=0.26$,图 1b)和 62% vs. 69% ($P=0.36$,图 1c)。



a: NRM 比较; b: OS 比较; c: LFS 比较。

图 1 2 组患者接受 allo-HSCT 后累积 NRM、OS 及 LFS 比较

3 讨论

由于 t-ALL 的发病率低,关于 t-ALL 的报道明显少于治疗相关性急性髓性白血病。近 10 年在笔者单位因成人 ALL 移植的 900 多例患者中 t-ALL 仅 6 例,再次证明了 t-ALL 发病率低。t-ALL 缓解率低、化疗效果差,可能与几个因素有关,包括年龄偏大、身体状态较差、高危染色体多

见、治疗耐药和骨髓衰竭等^[4-5]。allo-HSCT 是治愈 t-ALL 的唯一方法。国外关于 t-ALL 的报道例数不多且将化疗与移植包含在一起,因此没有看到单独关于 allo-HSCT 治疗 t-ALL 疗效的报道,同样目前国内也缺乏这方面的资料。本研究在国内首次单独报道了 allo-HSCT 治疗 t-ALL 的疗效,并且与 de novo ALL 进行了比较。

t-ALL 可以继发于恶性疾病放/化疗后,也可以继发于非恶性疾病(比如风湿类疾病)放/化疗后^[17]。本研究中的 6 例 t-ALL 患者既往均为恶性疾病并接受了化疗。之前文献将 t-ALL 与非治疗相关性二次肿瘤的 ALL (antecedent malignancy ALL, am-ALL) 包含在一起统称为继发 ALL^[6-8], 不能真实反映 t-ALL 的生物特性及预后。t-ALL 患者既往接受过放化疗,而 am-ALL 患者未接受放化疗,是新发的第二肿瘤^[7]。本研究 4 例原发实体肿瘤中 2 例为乳腺癌(50%),与之前的报道一致,即乳腺癌是 t-ALL 最常见的原发实体肿瘤^[2-3]。这可能与乳腺癌化疗方案中包含拓扑异构酶 II 有关^[5]。本研究中有 2 例原为 APL 的患者后出现 t-ALL,目前尚未看到 APL 继发 t-ALL 的报道。t-ALL 中 B 细胞型较 T 细胞型多见^[7,9]。Ganzel 等^[7]报道 T 细胞型只占 12%。本研究中 6 例 t-ALL 全部为 B 细胞型。

由于 t-ALL 患者既往接受过化疗、放疗或两者都有,慢性合并症可能会增加 NRM。t-ALL 移植后疗效是否差于 de novo ALL 不得而知。因此,本研究的目的是评估和比较 t-ALL 与 de novo ALL 移植后疗效。本研究中 6 例 t-ALL CR1 和 30 例 de novo ALL CR1 患者均接受了 allo-HSCT。30 例 de novo ALL CR1 患者 allo-HSCT 后疗效与我们之前的报道相近^[18]。t-ALL 患者的 3 年 OS、LFS 和 NRM 分别为 63%、62% 和 33%,6 例患者中无一例复发。美国田纳西大学健康科学中心/癌症中心比较了监测、流行病学和最终结果(SEER) 13 个数据库中 1992—2011 年 79 例 t-ALL 与 4 124 例 de novo ALL 的疗效,中位生存期分别为 8 个月和 11 个月,1 年、2 年和 5 年 OS 分别为 35% vs. 47%、16% vs. 31%、7% vs. 21%,证实 t-ALL 是独立的预后不良因素^[2]。但其未描述具体治疗及是否包含移植。Ganzel 等^[7]报道了 1994—2013 年 23 例 t-ALL 和 9 例 am-ALL 接受化疗,25 例达到 CR 后,其中 6 例接受 allo-HSCT,t-ALL 患者 12 个月、24 个月 OS 分别为 41% 和 29%。本研究中 t-ALL 患者的 OS 及 LFS 优于之前的报道^[2,7-8],可能与本组患者全部接受移植,而之前的报道将化疗与移植包含在一起有关。本研究中 t-ALL 患者 allo-HSCT 后的 OS、LFS 和 NRM 与 de novo ALL 相近。t-ALL 患者易出现复杂、高危染色体和分子学特征如 BCR/ABL 阳性、MLL 基因重排(11q23)或超二倍体,均提示其复发率可能偏高^[5-6,19]。本研究中 t-ALL 患者高危染色体发生率高于 de novo ALL 组(50% vs. 33%, $P = 0.04$)。然而 t-ALL 组中 3 例高危染色体无一例复发。原因可能为:①本组采用骨髓性预处理方案,较非骨髓性预处理方案复发率低;②本组 6 例

t-ALL 患者除 1 例为同胞全相合外,其余 5 例均为单倍体移植。我们之前的研究已经证实亲缘单倍体移植具有更强的移植物抗白血病作用^[20]。尽管本研究中所有 t-ALL 患者既往均接受过化疗,但其 NRM 并不比 de novo ALL 高。本研究结果显示,t-ALL 移植后疗效接近 de novo ALL。这提示 allo-HSCT 能改善 t-ALL 预后。

本研究有一些局限性。首先,本研究是回顾性的和单中心的研究;其次,t-ALL 患者数量少,统计结果可能存在偏差。希望将来能有多中心、前瞻性研究来进行此方面的研究,但由于 t-ALL 发病率极低,进行大样本研究存在较大的困难。

总之,我们在国内第一次单独报道了 allo-HSCT 治疗 t-ALL 的疗效,并与 de novo ALL 移植后疗效进行了比较。尽管 t-ALL 患者化疗效果差,但 allo-HSCT 后疗效接近 de novo ALL。因此,allo-HSCT 能显著改善 t-ALL 的预后。我们建议 t-ALL 患者在达到 CR 后行 allo-HSCT。

参考文献

- [1] Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, et al. Acute leukemia as secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues[J]. *Cancer*, 2009, 115: 23—35.
- [2] Giri S, Chi M, Johnson B, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is an independent predictor of poor prognosis[J]. *Leuk Res*, 2015, 39: 1342—1346.
- [3] Abdulwahab A, Sykes J, Kamel-Reid S, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia is more frequent than previously recognized and has a poor prognosis [J]. *Cancer*, 2012, 118: 3962—3967.
- [4] Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GIMEMA archive of adult acute leukaemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto[J]. *Br J Haematol*, 1999, 106: 1037—1040.
- [5] Ishizawa S, Slovak ML, Popplewell L, et al. High frequency of pro-B acute lymphoblastic leukemia in adults with secondary leukemia with 11q23 abnormalities[J]. *Leukemia*, 2003, 17: 1091—1095.
- [6] Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia—a review of 101 cases [J]. *Ann Oncol*, 2008, 9: 1634—1638.
- [7] Ganzel C, Devlin S, Douer D, et al. Secondary acute lymphoblastic leukaemia is constitutional and probably not related to prior therapy[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170: 50—55.
- [8] Kelleher N, Gallardo D, González-Campos J, et al. Incidence, clinical and biological characteristics and outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia after solid organ or hematologic malignancy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 86—91.

- [9] 张旭晗,王兴兵,孙自敏. 继发性急性淋巴细胞白血病二例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2010,19(6):377-379.
- [10] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):789-792.
- [11] Parimon T, Au DH, Martin PJ, et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Ann Intern Med*,2006,144:407-414.
- [12] Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies [J]. *Blood*,2013,121:849-857.
- [13] 许兰平,黄晓军. 造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的防治[J]. 中华血液学杂志,2009,30(8):574-576.
- [14] Yan CH, Liu DH, Liu KY, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*,2012,119:3256-3262.
- [15] Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts) [J]. *N Engl J Med*,1975,292:895-902.
- [16] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients [J]. *Am J Med*,1980,69:204-217.
- [17] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues; report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997 [J]. *J Clin Oncol*,1999,17:3835-3849.
- [18] Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia; no difference in the high- and low-risk groups [J]. *Int J Cancer*,2015,136:1697-1707.
- [19] Matnani R, Parekh V, Borate U, et al. Therapy-related B-lymphoblastic leukemia associated with Philadelphia chromosome and MLL rearrangement: single institution experience and the review of the literature [J]. *Pathol Int*,2015,65:536-540.
- [20] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia; an historic comparison [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2011,17:821-830.

(收稿日期:2016-09-23)